



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
"PROFA. OMAIRA FIGUEROA"
SEDE ARAGUA**



**FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS, PARÁMETROS
INFLAMATORIOS Y GENERACIÓN DE TROMBINA EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

**Trabajo de Investigación presentado
como requisito para aprobar la
asignatura por:**

Br. Bárbara Del V. Mota G.

Br. Yisbel A. Parra T.

Br. Gabriel J. Pavón R.

La Morita, noviembre 2017



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
"POFA. OMAIRA FIGUEROA"
SEDE ARAGUA**



**FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS, PARÁMETROS
INFLAMATORIOS Y GENERACIÓN DE TROMBINA EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

**Trabajo de Investigación presentado
como requisito para aprobar la
asignatura por:**

Br. Bárbara Del V. Mota G.

Br. Yisbel A. Parra T.

Br. Gabriel J. Pavón R.

La Morita, noviembre 2017



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
"POFA. OMAIRA FIGUEROA"
SEDE ARAGUA**



**FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS, PARÁMETROS
INFLAMATORIOS Y GENERACIÓN DE TROMBINA EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

**Trabajo de Investigación presentado
como requisito para aprobar la
asignatura por:**

Br. Bárbara Del V. Mota G.

Br. Yisbel A. Parra T.

Br. Gabriel J. Pavón R.

Tutores Científicos

Dra. María del Pilar Navarro

Prof. Hember Vicci

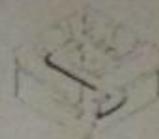
Tutor metodológico

Prof. Luisa Figueroa

La Morita, noviembre 2017



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANALISIS SEDE ARAGUA
DEPARTAMENTO CLÍNICO INTEGRAL
ASIGNATURA TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



VEREDICTO

Nosotros los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del Trabajo de Investigación titulado "Factores cardiometabólicos, parámetros inflamatorios y generación de trombina en pacientes con hipertensión arterial", presentado por los bachilleres Yisbel Parra C.I.V-20.452.524, Bárbara Mota C.I.V-22.952.094 y Gabriel Pavón C.I.V-23.621.523 con el fin de aprobar la Asignatura Trabajo de Investigación; después de la exposición y discusión pública del citado trabajo, consideramos que el mismo reúne los requisitos para APROBARLO como tal. En fe de lo cual se levanta la presente acta, el día 17 del mes de noviembre del año dos mil diecisiete, dejando constancia de que, conforme a lo dispuesto por la normativa vigente, actuó como Coordinadora del jurado, la Tutora Metodológica Prof. Luisa Figueroa.

Por otra parte se hace constar, para efectos académicos de convalidación, que el presente trabajo representa el equivalente al Trabajo de Grado reconocido en otras instituciones y el contenido del veredicto es auténtico.

Prof. María Navarro
C.I.V- 12339576
Tutor(a) científico(a)

Prof. Hember Vicci
C.I.V-12935031
Tutor(a) científico(a)

Prof. Manuel Da Silva
C.I.V- 10421099
Jurado evaluador



Prof. Luisa Figueroa
C.I.V-13442002
Tutora metodológica
Coordinadora del jurado

Nº control TI061-LF-2017



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
“POFA. OMAIRA FIGUEROA”
DEPARTAMENTO CLÍNICO INTEGRAL
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



La Morita, noviembre de 2017

CONSTANCIA DE APROBACIÓN DEL TUTOR CIENTÍFICO

En mi carácter de Tutora científica del trabajo: **FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS, PARÁMETROS INFLAMATORIOS Y GENERACIÓN DE TROMBINA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL**; el cual es presentado por los bachiller(es) Bárbara Mota C.I. 22.950.094, Yisbel Parra C.I. 20.452.524, Gabriel Pavón C.I. 23.621.523, para aprobar la asignatura Trabajo de Investigación, considero que el mismo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado designado.

Atentamente,

Nombre y Apellido: María del Pilar Navarro

C. I. 12.339.576

Firma:

Dedicatoria

Por haber logrado un nuevo éxito en nuestras vidas, dedicamos esta tesis:

A Dios quien nos brindó las fuerzas necesarias para afrontar los obstáculos que se presentaron, por su infinita misericordia y su amor

A nuestros padres por darnos la vida, y ser ejemplos de perseverancia, constancia, amor y convertirse en los pilares fundamentales necesarios para recorrer el camino del éxito

A ustedes, familia... ¡muchas gracias!

Agradecimientos

A Dios, que nos bendice e ilumina nuestros caminos al éxito.

A nuestros padres por ser el principal apoyo y motivación, apoyándonos y animándonos cada día. Sin ustedes esta meta no hubiese podido ser alcanzada

A la Universidad De Carabobo por la oportunidad de formar parte de esta casa de estudio, confiar en nosotros y darnos la formación necesaria para crecer como personas responsables y dedicadas por nuestra futura profesión.

A Nuestros tutores María del Pilar Navarro y Hember Vicci, por aportar sus conocimientos, además, de ofrecer parte de su tiempo para la culminación de este trabajo. También le agradecemos porque más que ser nuestros tutores, fueron personas nos brindarnos su apoyo y consejos en todo momento.

Al licenciado Gustavo Crespo, por ser nuestro guía, amigo, por su dedicación y valiosos consejos, llenándonos siempre con palabras de aliento y mucho animo

A la profesora Luisa Figueroa por su dedicación y motivación, ofreciéndonos su apoyo en la revisión de este Trabajo Especial de Grado.

A los profesores Román Cabello y Girolamo Barrera por su tiempo, disponibilidad y colaboración que brindaron durante la ejecución de este trabajo.

A la licenciada Estefanía Vitoria, por su tiempo, dedicación y apoyo necesario para elaborar este trabajo. ¡Por su amistad y consejos, gracias!

Al Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), por ofrecer sus instalaciones, servicios e información útil, además, darnos la oportunidad de realizar parte importante del trabajo propuesto

¡A todos...! muchas gracias!

INDICE GENERAL

	PP
LISTA DE TABLAS	viii
RESUMEN	ix
ABSTRAC	x
INTRODUCCIÓN	1
Objetivo General	8
Objetivo Específicos	8
MATERIALES Y METODOS	9
Tipo de Investigación	9
Población y Muestra	9
Técnicas e instrumentos de recolección de datos	9
Procedimiento experimental	10
Análisis de datos	15
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	33
Conclusiones	33
...	
Recomendaciones	34
.....	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
ANEXOS	40
.....	
Anexo A Encuesta	41
Anexo B Consentimiento Informado	42

LISTA DE TABLAS

Nº		PP
1	Datos demográficos y clínicos de pacientes con hipertensión arterial e individuos sanos.....	18
2	Factores de riesgo cardiometabólicos en ambos grupos de estudio.....	20
3	Parámetros de inflamación en ambos grupos de estudio.....	23
4	Concentraciones plasmáticas de generación de trombina en ambos grupos de estudio.....	23
5	Concentraciones plasmáticas de generación de trombina según años de diagnóstico de hipertensión arterial	24
6	Correlación de la generación de trombina con factores de riesgo cardiometabólicos y parámetros de inflamación en pacientes con HTA.....	25
..		



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANALISIS
"PROFA. OMAIRA FIGUEROA"
SEDE ARAGUA



FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS, PARÁMETROS INFLAMATORIOS Y GENERACIÓN DE TROMBINA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Br Bárbara Del V. Mota G.
Br Yisbel A. Parra T.
Br Gabriel J. Pavón R.
Tutores Científicos
Dra. María del Pilar Navarro
Prof. Hember Vicci
Tutor Metodológico
Prof. Luisa Figueroa

RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) en conjunto con otros factores de riesgo cardiometabólicos como hiperglicemia, hiperuricemia, Velocidad de sedimentación globular (VSG), leucocitosis, aumento de Proteína C reactiva (PCR), hiperfibrinogenemia, aumento de Interleucinas 6, 8 (IL-6, IL-8) y de generación de trombina (Th) favorecen el desarrollo de eventos cardiovasculares, esta correlación no ha sido realizada en la actualidad en pacientes con HTA. El objetivo del estudio fue evaluar factores de riesgo cardiometabólicos, parámetros inflamatorios y generación de trombina en pacientes diagnosticados con HTA. La investigación fue descriptiva, transversal, correlacional. La muestra estuvo constituida por 20 pacientes diagnosticados con HTA y 20 individuos aparentemente sanos (CTR) de ambos géneros, con edades entre 20 y 40 años. Se les determinó el perfil lipídico, glicemia, ácido úrico (métodos enzimáticos), conteo de leucocitos (Coulter AcT8), VSG (Método de Westergreen) IL-6, IL-8, PCR (ELISA), Fibrinógeno (método de Ratnoff y Menzie), generación de trombina (ECT, ecarin clotting time). Se encontró en grupo HTA en las siguientes variables: ácido úrico (HTA/CTR $5,31 \pm 1,55 / 3,98 \pm 0,74$), perfil lipídico (colesterol total HTA/CTR: $45,40 \pm 4,91 / 51,40 \pm 4,19$; Triglicéridos HTA/CTR: $153,28 \pm 25,94 / 139,15 \pm 17,68$; HDL-c: HTA/CTR $45,40 \pm 4,91 / 51,40 \pm 4,19$; LDL-c HTA/CTR: $117,92 \pm 17,98 / 80,30 \pm 19,82$), CGB (HTA/CTR $8,2 \pm 1,2 / 6,7 \pm 1,4$), VSG (HTA/CTR: $9,64 \pm 4,2 / 4,70 \pm 2,18$), PCR (HTA/CTR $2,77 \pm 2,08 / 0,25 \pm 0,14$), IL-6 (HTA/CTR $15,20 \pm 8,80 / 0,67 \pm 0,31$), IL-8 (HTA/CTR: $287,04 \pm 147,81 / 74,25 \pm 22,22$) y GT (HTA/CTR: $128,44 \pm 13,60 / 107,70 \pm 22,41$)

presentaron valores significativamente elevados ($p < 0,05$) en comparación con el CTR. La Th se correlacionó positivamente con la concentración plasmática de colesterol total en el grupo HTA. Los pacientes con HTA presentan dislipidemia, un estado inflamatorio y trombótico que favorece mayor disfunción endotelial y, por ende, progresión de aterosclerosis.

Palabras clave: Hipertensión arterial, riesgo cardiometabólico, parámetros inflamatorios, generación de trombina, fibrinógeno.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANALISIS
"PROFA. OMAIRA FIGUEROA"
SEDE ARAGUA



**FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS, PARÁMETROS
INFLAMATORIOS Y GENERACIÓN DE TROMBINA EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Br Bárbara Del V. Mota G.
Br Yisbel A. Parra T.
Br Gabriel J. Pavón R.
Tutor Científico
Dra. María del Pilar Navarro
Dr. Hember Vicci
Tutor Metodológico
Prof. Luisa Figueroa

ABSTRAC

Hypertension (HT) in conjunction with other cardiovascular risk factors such as hyperglycemia, hyperuricemia, elongated erythrocyte sedimentation rate (ESR), leukocytosis, increase in C-reactive protein (CRP), hyperfibrinogenemia, increase in Interleukins 6, 8 (IL-) 6, (IL-8) and thrombin generation (Th) favor the development of cardiovascular events, this correlation has not been carried out at present in patients with hypertension. The objective of the study was to evaluate cardiometabolic risk factors, inflammatory parameters and thrombin generation in patients diagnosed with hypertension. The investigation was descriptive, transversal, correlational. The sample consisted of 20 patients diagnosed with hypertension and 20 apparently healthy individuals (Control / CTR) of both genders, aged between 20 and 40 years. They were determined the lipid profile, glycemia, uric acid (enzymatic methods), white blood count (Coulter AcT8), ESR (Westergreen method) IL-6, IL-8, PCR (ELISA), Fibrinogen (Ratnoff and Menzie method), thrombin generation (ECT, ecarin clotting time). The following variables were found in the HTA group: uric acid (HTA/CTR $5.31 \pm 1.55 / 3.98 \pm 0.74$), lipid profile (total cholesterol HTA/CTR: $45.40 \pm 4.91 / 51.40 \pm 4.19$; Triglycerides HTA/CTR: $153.28 \pm 25.94 / 139.15 \pm 17.68$; HDL-c: HTA/CTR $45.40 \pm 4.91 / 51.40 \pm 4.19$; LDL-c HTA/CTR: $117.92 \pm 17.98 / 80.30 \pm 19.82$), CGB (HTA/CTR $8.2 \pm 1.2 / 6.7 \pm 1.4$), ESR (HTA/CTR: $9.64 \pm 4.2 / 4.70 \pm 2.18$), PCR (HTA/CTR $2.77 \pm 2.08 / 0.25 \pm 0.14$), IL-6 (HTA/CTR $15.20 \pm 8.80 / 0.67 \pm 0.31$), IL-8 (HTA/CTR: $287.04 \pm 147.81 / 74.25 \pm 22.22$) and thrombin generation (HTA/CTR: $128.44 \pm 13.60 / 107.70 \pm 22.41$) showed significantly high values ($p < 0.05$)

compared to the CTR. The Th correlated positively with the plasma concentration of total cholesterol in the HTA group. Patients with hypertension have dyslipidemia, an inflammatory and thrombotic state that favors greater endothelial dysfunction and therefore, atherosclerosis progression.

Key words: arterial hypertension, cardiometabolic risk inflammatory parameters, thrombin generation, fibrinogen

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es la condición clínica de presión sanguínea elevada sostenida (Mora y cols., 2015), se origina como resultado de disturbios en los mecanismos que regulan y mantienen la tensión arterial, es la más común de las condiciones que afectan la salud de los individuos (Martínez y cols., 2015). La HTA es considerada un importante problema de salud pública debido a su alta prevalencia y morbimortalidad, ocasionando alrededor de 7,5 millones de muertes anuales a nivel mundial (Rojas y cols., 2016). En Venezuela representó la primera causa de morbimortalidad, en el año 2012 con un total de 30.548 muertes (21,36%) (Rojas y cols., 2016).

La HTA es una manifestación de un proceso multifactorial en cuya fisiopatología están implicados numerosos factores genéticos, metabólicos y ambientales, que determinan cambios estructurales en el sistema cardiovascular, produciéndose el estímulo hipertensivo y originando daño cardiovascular. Asimismo existen otros factores como posibles causantes de HTA entre ellos se encuentran el estrés, la sobreproducción de hormonas como las ahorradoras de sodio (sistema renina angiotensina aldosterona), las vasoconstrictoras, así como, la disminución de los vasodilatadores y la hiperuricemia siendo esta última, la causa de mecanismos de hipertensión nefrogénica (Moncloa y cols., 2015).

La HTA se presenta en conjunto con otros factores de riesgo cardiovascular (FRC) reconocidos como clásicos, entre los que se encuentran la obesidad, la diabetes mellitus (DM), el consumo de cigarrillos y las dislipidemias, los cuales a su vez, se relacionan con el desarrollo de aterosclerosis, actualmente existen FRC emergentes como lo son el ácido úrico, la glicemia, velocidad de sedimentación globular (VSG), leucocitosis,

células endoteliales (CE), los elementos hemostáticos (trombina, factor tisular y plaquetas), las moléculas de adhesión (VCAM, ICAM, Selectina E) y proteínas inflamatorias (proteína c reactiva y fibrinógeno) (Alfonso y cols., 2014).

Según estudios realizados por Garmendia y cols., (2014) demostraron que en pacientes con HTA, obesidad y DM existía una disminución de los niveles séricos de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), un aumento de los niveles séricos de triglicéridos y colesterol total, de los cuales 42 de los pacientes en estudio desarrollaron una placa ateromatosa, por consiguiente, estos son factores riesgo cardiometabólico para el desarrollo de aterosclerosis.

La HTA es un factor de riesgo cardiovascular asociado a la disfunción endotelial, que conlleva a la alteración de la estructura y función del endotelio, activando a su vez mecanismos de inflamación y trombosis. El endotelio es una barrera altamente selectiva y un órgano metabólicamente muy activo y con un papel crucial en la homeostasis vascular, la homeostasis vascular implica mantener un balance altamente regulado entre un estado vasodilatador, el cual es frecuentemente asociado con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antitrombóticas, y un estado vasoconstrictor, frecuentemente asociado con un estado prooxidante, proinflamatorio y protrombótico (Carvajal, 2017).

No obstante, la disfunción endotelial es considerada como el evento inicial de la aterogénesis, pues ocasiona una expresión celular aumentada de moléculas de adhesión a la superficie endotelial, cuya expresión facilita un mayor reclutamiento y unión de leucocitos a la superficie endotelial, como paso previo a la trans migración hacia el interior de la capa íntima de las arterias (López y cols., 2016; Carvajal 2017). La activación endotelial también

ocasiona una mayor permeabilidad endotelial que promueve el paso y la deposición de partículas de LDL en la íntima. Dentro de la íntima ocurre la modificación de estas lipoproteínas, generando LDL oxidadas, que presentan propiedades proinflamatorias aumentando la expresión de las moléculas de adhesión y posibilitando un mayor paso de leucocitos, favoreciendo el paso de las partículas de LDL, de otras lipoproteínas teniendo apo B 100, y de leucocitos hacia la íntima iniciando así el proceso aterosclerótico (Carvajal, 2017).

El endotelio activado expresa quimiocinas, incluyendo la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), Interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8), favoreciendo la activación de macrófagos, los cuales son capaces de internalizar grandes cantidades de lípidos, dando lugar a las células espumosas, contribuyendo en gran medida a las lesiones de la pared endotelial vascular (Oyarzabal, 2015; García-Quismondo, 2016; Nouel y cols., 2016; Bryce y cols., 2017).

Asimismo, segregan metabolitos oxidados, enzimas proteolíticas y factores de crecimiento para las células musculares lisas en la íntima, lo que contribuye al desarrollo de la placa de ateroma y, por último, los macrófagos enriquecidos en colesterol pueden atraer a las células musculares lisas que pierden sus propiedades y convirtiéndose así en el principal componente de la placa de ateroma (Oyarzabal, 2015; García-Quismondo, 2016; Nouel y cols., 2016).

Por otra parte, tanto IL-6 como IL-8 promueven el incremento de factores procoagulantes y moléculas de adhesión, ocurre una disminución de proteínas reguladoras anticoagulantes tales como: el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), la antitrombina III (ATIII) y la proteína C (PC), con el consecuente aumento de la generación de trombina y activación plaquetaria,

lo que finalmente conduce a un desequilibrio de los mecanismos de la hemostasia y por ende, mayor riesgo de trombosis (Bryce y cols., 2017).

En el estado de disfunción endotelial, las CE activadas participan en el proceso de generación de trombina a través de la expresión de factores procoagulantes tales como: el factor tisular (FT), el cual activa el sistema de coagulación a través del complejo FT/VIIa (Carvajal, 2017). Una vez generada la trombina, esta es capaz de activar la respuesta inflamatoria mediante sus efectos sobre las CE y monocitos que incluye la secreción de IL-6, IL-8, MPC-1, VCAM-1, ICAM-1 promoviendo el reclutamiento celular a la pared vascular (Vicci y cols., 2015). Esta respuesta inflamatoria se compone de eventos locales o sistémicos, los eventos locales resultan en la activación de células inflamatorias, la secreción de las interleucinas anteriormente mencionadas, mediadores vasoactivos y activación del complemento induciendo vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular.

Los leucocitos que participan en la respuesta inflamatoria son atraídos al sitio donde se produce la lesión tisular, las CE activadas por la presencia de mediadores desencadenantes de la inflamación expresan en su superficie luminal nuevas moléculas de adhesión, por medio de las que establecen interacciones con las células leucocitarias circulantes, el rodamiento del leucocito sobre el endotelio facilita otras interacciones moleculares que, al producirse, intensifican la adhesión entre el leucocito y las CE (Martin y cols., 2017).

Uno de los parámetros que une los procesos inflamatorios y de coagulación lo constituye el fibrinógeno (Fg), el cual es una glicoproteína de fase aguda sintetizada en el hígado que por acción de estímulos proinflamatorios de las IL-1 e IL-6 puede incrementar de dos a 20 veces su valor normal, tiene un perfil de marcador doble, ya que interviene en la

respuesta inflamatoria a través de la unión con las ICAM-1 potenciando la interacción entre monocitos y CE, también en las vías de la coagulación donde actúa como sustrato para la trombina produciendo fragmentos solubles de fibrina, siendo el principal componente del trombo hemostático, los elevados niveles de Fg dan lugar a disfunción endotelial por consiguiente posee una actividad importante en el proceso de aterosclerosis y trombogénesis, aumentando el riesgo cardiovascular (Abregú y cols., 2015; Pallantza y cols., 2017; Rocca, 2016).

La proteína C reactiva (PCR), es un reactante de fase aguda que sirve como marcador inflamatorio, se produce fundamentalmente en el hígado en respuesta a la IL-6. Se han descrito varios mecanismos como: oxidación de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), disminución de la producción de óxido nítrico, producción de factor tisular, producción de PAI-I, activación del complemento, entre otros, (Hernández y cols., 2015). Se postula que niveles elevados de PCR podrían asociarse a un riesgo incrementado de padecer ECV, alteraciones hemostáticas y eventos trombóticos en individuos aparentemente sanos, así como constituir un marcador pronóstico en sujetos cursando con un síndrome coronario agudo o en aquellos con antecedentes de EC (Brito y cols., 2014).

Estudios realizados por Fernández-Berges y cols (2013) en pacientes que presentaban DM, obesidad e HTA, obtuvieron que en dichos individuos existía un estado inflamatorio, a través de la de terminación de parámetros inflamatorios entre los cuales encontraron los niveles séricos elevados de IL-6 y PCR. Se diferenció el estado normal de los individuos sanos de los que presentaban DM, obesidad e HTA en su perfil metabólico, inflamatorio y lipídico, por lo que indica la relevancia de estos mecanismos en el continuo del riesgo metabólico.

Entre los nuevos factores de riesgo cardiometabólicos se encuentra el incremento en la concentración plasmática de ácido úrico, puesto que aumenta la producción de uratos, disminuyendo el ON endotelial por desacoplamiento de la sintetasa de óxido nítrico, produciendo radicales superóxidos e incrementando el estrés oxidativo, lo que conlleva a mayor DE. (Zhao y cols., 2017).

Entre los mecanismos que pueden elevar el ácido úrico en la HTA se encuentran la reducción del flujo sanguíneo renal que estimula la reabsorción de urato, isquemia local microvascular, aumento de producción de lactato por la isquemia antes citada, la cual bloquea la secreción de urato en el túbulo proximal, aumento en la degradación de ácido ribonucleico y desoxirribonucleico y de la síntesis de ácido úrico por acción de la xantino-oxidasa (López-Rosado y cols., 2009; Valenzuela, 2016).

Como otro marcador emergente de riesgo cardiometabólico se encuentra la hiperglicemia la cual estimula la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) a través de cuatro mecanismos; la auto oxidación de la glucosa, la síntesis del anión superóxido mitocondrial, el desacoplamiento de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) lo cual genera una disminución del ON produciendo a su vez disminución de la vasodilatación y favoreciendo la aparición de HTA y la activación de la NADPH oxidasa. El aumento de glucólisis y la interrupción de la cadena de transporte de electrones mitocondrial facilitan la liberación de más ROS que, a su vez, provocan el desacoplamiento de la eNOS lo que conllevaría a un proceso de DE (García-Quismondo, 2016).

Actualmente no existen estudios que correlacionen la generación de trombina, parámetros inflamatorios y factores de riesgo cardiometabólico en pacientes con HTA, a la fecha los estudios realizados de generación de

trombina fueron realizados en pacientes que padecen de tromboembolismo pulmonar, afecciones hepáticas y para el estudio de la terapia con nuevos anticoagulantes de administración por vía oral.

Por lo antes planteado, esta investigación se propuso determinar factores de riesgo cardiometabólicos (c-HDL, c-LDL, c-VLDL, triglicéridos, colesterol total, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, índice cintura cadera, ácido úrico y glicemia) parámetros inflamatorios (Fg, PCR, IL-6, IL-8, velocidad de sedimentación globular (VSG), conteo total de leucocitos) y correlacionar los mismos con la generación de trombina en pacientes con HTA, para así asociar la influencia que tienen los procesos inflamatorios y de coagulación con el desarrollo de las ECV y eventos trombóticos, contribuyendo con el diagnóstico temprano de la formación y progresión de la placa de ateroma y así aportar ayuda a la prevención y regresión de dicha patología con la aplicación del tratamiento adecuado.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluar factores de riesgo cardiometabólicos, parámetros inflamatorios y generación de trombina en pacientes con hipertensión arterial, que acudieron al servicio de medicina interna, en el hospital central de Maracay, septiembre-diciembre, 2016.

Objetivos específicos:

- Determinar factores de riesgo cardiometabólicos (c-HDL, c-LDL, c-VLDL, triglicéridos, colesterol total, índice de masa corporal, circunferencia abdominal, índice cintura cadera, ácido úrico y glicemia) en pacientes diagnosticados con HTA e individuos aparentemente sanos (grupo control).
- Determinar parámetros de inflamación (Fg, PCR, IL-6, IL-8, VSG, conteo total de leucocitos) en pacientes con HTA y en individuos aparentemente sanos.
- Determinar la concentración plasmática de generación de trombina en ambos grupos de estudio.
- Correlacionar generación de trombina con factores de riesgo cardiometabólicos y parámetros de inflamatorios en pacientes con HTA.

MATERIALES Y METODOS

Tipo de investigación

La investigación fue de tipo descriptiva-correlacional, ya que se describieron factores de riesgo cardiometabólicos, parámetros inflamatorios y generación de trombina en pacientes con HTA, y de corte transversal, ya que se evaluó la muestra en un periodo de tiempo determinado, comprendido entre el mes septiembre-diciembre 2016 (Hernández y cols., 1994).

Población y Muestra

La población estuvo constituida por los pacientes que acudieron al servicio de medicina interna del hospital Central de Maracay, para el periodo septiembre-diciembre, 2016. La muestra estuvo conformada por 20 pacientes diagnosticados con HTA y 20 individuos aparentemente sanos (grupo control) de ambos géneros, con edades comprendidas entre 20 y 40 años, siendo excluidos del estudio mujeres embarazadas, pacientes con diabetes, enfermedad renal, enfermedad hepática, hipertiroidismo, antecedentes directos de padecer alguna ECV y/o enfermedad tromboembólica).

Instrumento de Recolección de Datos

Una vez establecidos los pacientes que conformaron la muestra en estudio se procedió a contactar e informar a los mismos del estudio a realizar, y así garantizando su participación voluntaria mediante la solicitud de la firma de un consentimiento informado (Anexo A), el cual fue aprobado previamente por el comité de bioética del citado hospital. Además, se les realizó una encuesta clínica-epidemiológica (Anexo B) con el objetivo de obtener datos relevantes para la investigación.

La determinación de factores de riesgo cardiometabólicos y de los parámetros inflamatorios, se realizaron a través de ensayos de laboratorios estandarizados con sus respectivos valores de referencias, los cuales se muestran a continuación:

DETERMINACIÓN DE FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS

Medición de variables antropométricas

Para la determinación del índice de masa corporal (IMC), se determinó el peso con una balanza Health-Meter, previamente calibrada, con el paciente descalzo y en ropa ligera; los valores obtenidos se expresaron en Kg. Para la talla se utilizó el tallímetro y las medidas obtenidas se expresaron en metros. Se calculó el IMC a través de la fórmula peso/talla (Kg/m^2), considerándose déficit: $<18,5 \text{ Kg}/\text{m}^2$; normal: $18,5$ a $24,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$; sobrepeso: 25 a $29,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$; obesidad: $> 30 \text{ Kg}/\text{m}^2$

La circunferencia abdominal (CA) se determinó con una cinta métrica no extensible calibrada en centímetros, tomando como punto de referencia entre el reborde costal inferior y la cresta ilíaca, por encima de la cicatriz umbilical; se consideró riesgo: Mujeres $>88 \text{ cm}$; Hombres $>102 \text{ cm}$.

El índice cintura/cadera (ICC) se obtuvo midiendo el perímetro de la cintura a la altura de la última costilla flotante y el perímetro máximo de la cadera a nivel de los glúteos. Interpretación: $0,71-0,85$ normal para mujeres, $0,78-0,94$ normal para hombres (Volenski, 2006)

Determinación de presión arterial

Se utilizó el método indirecto de auscultación de la arteria radial con un estetoscopio y un esfigmomanómetro anaeroide (Lumiscope), de acuerdo con el protocolo establecido, efectuándose dos mediciones posteriormente promediadas; la primera fue con un descanso previo de 5 minutos y la segunda 5 minutos después. Se consideró estado de prehipertensión,

valores de presión arterial sistólica (PAS) 120-139 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) 80-89mmHg; y un estado de hipertensión arterial (HTA) valores de PAS 140 mmHg o PAD 90 mmHg(OMS, 2004).

Determinación del perfil lipídico

La determinación del colesterol total (CT) se realizó por el método colesterol-esterasa, colesterol oxidasa (CHOD-PAP, Bioscience), considerándose riesgo un valor ≤ 200 mg/dL. El HDL-c, a través de la precipitación diferencial de las lipoproteínas de polianiones; se consideró riesgo: < 50 mg/dL. El LDL-c y el VLDL-c se obtuvieron mediante la aplicación de la fórmula de Friedewald, con valores de referencia ≤ 130 mg/dL y ≤ 30 mg/dL, respectivamente; y para los triglicéridos a través del método G.P.O TRINDER, se consideró riesgo: > 150 mg/dL (Amezcu-Guerra y cols., 2007)

El índice de aterogenicidad se determinó mediante las siguientes fórmulas:

Colesterol total/HDL-c. Valor de referencia: Mujeres $<3,9$; Hombres $<4,5$,
LDL-c / HDL-c. Valor de referencia: Mujeres <3 ; Hombres $<3,5$.

Determinación de la concentración sérica de glucosa

La determinación de la concentración sérica de glicemia se realizó a través del método enzimático colorimétrico realizado en forma manual, (Glucosa oxidasa, Bioscience). Valores de referencia: 70-110mg/mL (Rubio-Guerra y cols., 2015).

Determinación de ácido úrico

Este parámetro bioquímico se determinó por el método enzimático de uricasa (Ácido úrico líquido 150, Bioscience), valores normales sugeridos: 1,5 a 7,0 mg/dL (Castillo-Duran y cols., 2015).

DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS INFLAMATORIOS

Contaje Total de Leucocitos

La determinación del contaje total de leucocitos se realizó a través de un equipo automatizado (Coulter AcT8). Valores de referencia de 4000 a 11000 cel./mm³.

Velocidad de Sedimentación Globular

La velocidad de sedimentación globular (VSG) se determinó por el método de Westergreen (Calvin y Ratnoff., 1951). Para ello, se enrasó la pipeta de Westergreen con la muestra de sangre mezclada con el anticoagulante (citrato de sodio al 3,8%), posteriormente se colocó en un soporte en posición vertical y se midió en milímetros (mm) el descenso de la masa globular en un lapso de tiempo determinado (1 hora). Valor de referencia: Mujeres 1 hora: 8-11 mm; Hombres 1 hora: 3-7 mm.

Determinación de fibrinógeno (Fg)

La concentración plasmática de fibrinógeno se determinó por el método de Ratnoff y Menzie. A 250 µL de cada muestra de plasma, se le adicionó 750 µL de solución salina, 750 µL de CaCl₂ (50 mmol/L) y 250 µL de trombina bovina (100 UI/mL). Luego, a cada muestra se le colocó una varilla de vidrio y se incubó a 37 °C por una hora. Se recolectó la malla de fibrina dándole vuelta y haciéndole presión a la varilla de vidrio sobre la pared del tubo de ensayo. Posteriormente, la malla de fibrina se lavó con solución salina 2 veces, y se le adicionó 1 mL de NaOH al 3 % y se incubó a 37°C por una hora para la disolución del coágulo. Disuelto el coágulo, se le añadió a cada muestra 2 mL de la solución de trabajo de Biuret, se mezcló y se incubó por 30 minutos a temperatura ambiente. Se procedió a las lecturas de las muestras a 546 nm. Valores de referencia: 200-400 mg/dL (Navarro y cols., 2014).

Determinación de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus)

El nivel sérico de PCRus se determinó mediante un estuche comercial de ELISA específico para PCR en humanos, de acuerdo con el protocolo recomendado por los fabricantes (DRG International).

El sistema de ensayo utilizó un anticuerpo monoclonal único dirigido contra un determinante antigénico distinto en la molécula de PCR. Este anticuerpo monoclonal anti-PCR de ratón se utiliza para inmovilización en fase sólida (en los pocillos de microtitulación). Un anticuerpo anti-PCR de cabra está en la solución conjugada anticuerpo-enzima (peroxidasa de rábano picante). La muestra para ensayar se dejó reaccionar simultáneamente con los dos anticuerpos, dando como resultado que las moléculas de PCR estén intercaladas entre la fase sólida y los anticuerpos unidos a la enzima. Después de un proceso de incubación de 45 minutos a temperatura ambiente, los pocillos se lavaron con agua para eliminar los anticuerpos marcados no unidos. Se añadió el sustrato de tetrametilbenzidina (TMB) y se procedió a incubar durante 20 minutos, dando como resultado el desarrollo de color azul. El desarrollo del color se detuvo añadiendo una solución de parada de HCl 1N produciendo un viraje a color amarillo. La absorbancia se mide espectrofotométricamente a 450 nm.

Se añadieron 100 µl de muestra a cada pocillo se procedió a incubar 2,5 horas a temperatura ambiente, se agregaron 100 µl de anticuerpo de biotina preparado a cada pocillo, se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadieron 100 µl de solución de estreptavidina preparada. Y se procedió a incubar durante 45 minutos a temperatura ambiente, se agregaron 100 µl de reactivo de sustrato de TMB en un solo paso a cada pocillo y se procedió a incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se agregaron 50 µl de solución de parada a cada pocillo y se procedió a realizar la lectura a 450 nm inmediatamente.

Se realizó una curva de calibración con un estándar de PCR, para así poder determinar el valor sérico de PCR a 450 nm. Se consideró normal: 1,0 mg/dL- 3,0mg/dL y alto riesgo: >3,0 mg/dL.

Determinación de IL-6 e IL-8

La concentración plasmática de IL-6 e IL-8 se determinó mediante un inmunoensayo enzimático específico para cada interleucina, de acuerdo al protocolo recomendado por los fabricantes (RayBio®).

El kit RayBio® Human IL-6 ELISA, es un ensayo inmunoabsorbente enzimático in vitro para la medición cuantitativa de IL-6 humana en suero, plasma. Para realizar este ensayo se empleó un anticuerpo específico para la IL-6 humana que se encontraba recubierto en una placa de 96 pocillos. Los patrones y las muestras se pipetearon en los pocillos y la IL-6 presente la muestra se unió a los pocillos por el anticuerpo inmovilizado.

Los pocillos se lavaron y se añadió anticuerpo anti-IL-6 humano biotinilado. Después se lavó el anticuerpo biotinilado no unido, se pipeteó la estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano picante a los pocillos. Los pocillos se lavaron de nuevo, se añadió una solución de sustrato de TMB a los pocillos, el color se desarrolló en proporción a la cantidad de IL-6 unida. Se añadió solución de parada y se produjo un viraje de color de azul a amarillo, y se realizó una medición de la intensidad de color a 450 nm la cual fue directamente proporcional a la concentración de IL-6 en la muestra, valores de referencia < 1,60 pg/mL.

Para realizar la medición se IL-8 se realizó el mismo procedimiento, pero utilizando el kit RayBio® Human IL-8 ELISA, valores de referencia < 150 pg/mL.

DETERMINACIÓN DE LA CAPACIDAD MÁXIMA DE GENERACIÓN DE TROMBINA

El THROGA es un método para determinar la capacidad máxima de generación de trombina, se realizó mediante el tiempo de coagulación por ecarina (ECT, ecarin clotting time) expresado en unidades antitrombina (ATU). Se procedió a realizar la medición de la generación de trombina utilizando un coagulómetro semi-automatizado, a través de 2 tubos provistos en el estuche, un tubo activador (contenía activadores de la coagulación y 22,4 ATU de hirudina y estabilizadores) y un tubo de referencia (contenía 22,4 ATU de hirudina y estabilizadores), el buffer ECT se preparó a partir de tris base 0,05 M con 0,154 M CaCl a un pH de 7,5.

El procedimiento experimental fue realizado de la siguiente manera, se preparó un pool de plasma pobre en plaquetas (PPP) del cual se añadieron 100 μ L tanto al tubo activador como al tubo de referencia, se agitaron ambos tubos a 550 rpm en un agitador durante 30 minutos a temperatura ambiente, se precalentó el coagulómetro a 37 °C y se procedió a determinar el ECT, donde se detuvo la reacción añadiendo 300 μ L del buffer ECT frío, se pipetearon 200 μ L del pool de plasma en la cubeta (previamente se colocó una bala de plomo), se añadieron 80 μ L de la muestra (plasma citratado), se incubó por 3 minutos a 37°C, se agregaron 20 μ L de la solución de ecarina (5 U/mL de ecarina en 0,05M CaCl₂) precalentada a 37 °C, se midió el tiempo de coagulación, se tomó el valor de los tiempos medidos de ambos tubos (activador y referencia) por duplicado y se obtuvo un promedio de los tiempos.

Se realizó una curva de calibración con el tampón ECT para determinar las unidades antitrombina (se utilizaron concentraciones de 0, 56,112 y 224 ATU), de la cual se permitió conocer la concentración de generación de trombina de los pacientes en estudio. Los valores de referencia son 115 \pm 20 ATU/mL (HAEMOSYS®-THROGA, THROmbin Generation Assay).

Análisis de datos

Se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo, los datos se presentaron como la media, la desviación estándar ($X \pm DS$), frecuencias absolutas y relativas. Para establecer las comparaciones entre los factores de riesgo cardiovascular, parámetros inflamatorios y generación de trombina en individuos con HTA y en el grupo control se realizó la prueba t-Student. La correlación de la generación de trombina con factores de riesgo cardiovascular y parámetros de inflamación en pacientes con HTA se realizó a través de la correlación de Pearson. Se empleó el paquete estadístico PAST versión 2,17c y los resultados se consideraron estadísticamente significativos con un valor de $p < 0,05$

RESULTADOS

Datos demográficos y clínicos de pacientes con hipertensión arterial e individuos aparentemente sanos.

Como se muestra en la Tabla 1, se evaluaron 20 pacientes con hipertensión arterial (HTA) y 20 individuos aparentemente sanos (grupo control, CTR), con una edad promedio de 34 ± 11 años y 37 ± 9 años, respectivamente ($p= 0,4041$), donde 85% (17/20) eran del género femenino y 15% (3/20) del género masculino para el grupo HTA. Para los CTR 45% (9/20) eran de género femenino, 55% (11/24) eran de género masculino. La mitad del grupo con HTA tenían entre 1 a 5 años con la patología diagnosticada, 20% y 15% presentaban una duración de la enfermedad entre 6 a 10 años, 11 a 15 años o más, respectivamente.

Con relación a los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular el grupo con HTA refirió que padres y/o abuelos presentaban 95% HTA, 5% infarto agudo al miocardio (IAM), 35% accidente cerebro vascular (ACV) y 4% diabetes mellitus tipo 2. Asimismo, 25% del grupo HTA refirió realizar actividad física y 15% tenían hábito de consumir cigarrillo por 6 años o más; mientras que 100% del grupo CTR realizaba alguna actividad física 3 o más veces por semana y no consumían cigarrillos.

Por otra parte, 60% del grupo HTA presentaba tratamiento con fármacos antihipertensivos, donde 30% eran tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (Captopril, enalapril), 15% con antagonistas del receptor de angiotensina II (Losartan), 5% con bloqueadores de canales de calcio (Lodipin) y/o 10% con betabloqueantes (Carvedilol). Sin embargo, 40% de este grupo no presentaban ningún tratamiento.

Factores de riesgo cardiometabólicos en ambos grupos de estudio.

En la tabla 2, los grupos de estudios presentaron diferencias estadísticamente significativa para las variables triglicéridos, c-HDL, c-LDL, c-VLDL, índices de Castelli y ácido úrico ($p < 0,05$) encontrándose más elevados en el grupo HTA, en donde 30% (6/20) presentaba hipercolesterolemia, 40% (8/20) hipertigliceridemia, 66% dislipoproteinemia caracterizada por disminución de c-HDL (60%) y aumento de c-VLDL (6%). Con respecto, a los valores séricos de ácido úrico y c-LDL se encontraron dentro de los valores de referencia, pero elevados en comparación con el grupo CTR. Una vez evaluados los valores obtenidos del IMC (Kg/m^2) entre ambos grupos de estudio no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa (grupo HTA: $27,08 \pm 5,64$ y grupo CTR: $25,31 \pm 6,23$, $p = 0,3236$; Tabla 2). 45% (9/20) de individuos del grupo HTA y 25% (5/20) del grupo CTR presentaban sobrepeso (IMC: 25-29,9 Kg/m^2), sólo en el grupo HTA se encontró obesidad tipo I (IMC: 30-34,9 Kg/m^2) con 25% y II (IMC: 35-39,9 Kg/m^2) en 10% (2/20). Solo un individuo del grupo CTR presentó obesidad tipo III (IMC: ≥ 40 Kg/m^2), y un individuo del grupo HTA se encontró con déficit de peso (déficit: $< 18,5$ Kg/m^2). En contraste, 15% (3/20) del grupo HTA y 70% (14/20) del grupo control presentaron un peso adecuado (IMC: 18,5-24,9 Kg/m^2).

Al determinar los índices de aterogenicidad en el grupo HTA se encontró que 85% (17/20) presentan mayor riesgo de coronariopatías según el índice de Castelli (Colesterol total/ c-HDL) y 5% (1/20) tiene el mismo riesgo debido a que presenta niveles de c-LDL/c-HDL $> 3,5$. Por otra parte, el grupo CTR presentó ambos índices de aterogenicidad dentro de los valores de referencia.

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de pacientes con hipertensión arterial e individuos aparentemente sanos

Variables	HTA	CTR	P
Género			
F	17/20 (85%)	9/20 (45%)	-
M	3/20 (15%)	11/20 (55%)	-
Edad (años)	37± 9	34 ±11 22-55	0,4041
Talla (mts)	1,61±0,07	1,66±0,05	0,0318*
Peso (Kg)	68,40 ±14,82	69,15 ±14,16	0,8709
Tiempo de diagnóstico de HTA (años)			
1-5	10/20 (50%)		
6-10	4/20 (20%)	0/20 (0%)	-
11-15	3/20 (15%)		
>15	3/20 (15%)		
Antecedentes familiares de EC			
HTA	19/20 (95%)		
IAM	9/20 (45%)		
ACV	7/20 (35%)		
Diabetes mellitus tipo 2	8/20 (4%)		
Actividad física			
Hasta 3 días por semana	4/20 (20%)	19/20 (95%)	-
Más de 3 días por semana	1/20 (5%)	1/20 (5%)	
Tratamiento			
Captopril	5/20 (25%)		
Losartan	3/20 (15%)		
Lodipin	1/20 (5%)		-
Enalapril	1/20 (5%)		
Carvedilol	2/20 (10%)	0/20 (0%)	
Sin Tratamiento	8/20 (40%)		
Consumo cigarrillos			
Hasta 6 años	1/20 (5%)	0/20 (0%)	-
Más de 6 años	2/20 (10%)		

Al analizar los resultados del índice cintura/cadera (ICC) no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en estudio (grupo con HTA: 0,91±0,07 y CTR: 0,93±0,10, $p= 0,6145$; Tabla 2). Además, 70% (14/20) del grupo HTA y 45% (9/20) del grupo control presentaron

síndrome androide, ya que tenían un ICC >0,85 y >0,94 con respecto a mujeres y hombres.

Asimismo, 1/20 (5%) de los pacientes con HTA mostraron síndrome ginecoide, puesto que su ICC fue <0,71 y <0,78 respectivamente; mientras que, los pacientes CTR no mostraron este síndrome.

Tabla 2. Factores de riesgo cardiometabólicos en pacientes con hipertensión arterial e individuos aparentemente sanos, que acudieron al servicio de medicina interna del HCM, 2017.

Variables	Grupo de estudio	X±DS	Min-Máx	p
PAS (mm Hg)	CTR (n=20)	129,65±4,15	125,00-135,00	0,8607
	HTA (n=20)	130,40±18,59	110,00-190,00	
PAD (mm Hg)	CTR (n=20)	84,00±3,84	80,00-90,00	0,8797
	HTA (n=20)	84,40±11,21	70,00-110,00	
ICC	CTR (n=20)	0,93±0,10	0,81-1,19	0,6145
	HTA (n=20)	0,91±0,07	0,77-1,16	
IMC (Kg/m ²)	CTR (n=20)	25,31±6,23	20,50-49,90	0,3236
	HTA (n=20)	27,08 ±5,64	17,30-39,20	
Colesterol Total (mg/dL)	CTR (n=20)	159,6±21,26	120,00-190,00	0,0000
	HTA (n=20)	193,96 ±16,44	165,00-220,00	
Triglicéridos (mg/dL)	CTR (n=20)	139,15±17,68	90,00-170,00	0,0437*
	HTA (n=20)	153,28 ±25,94	99,00-199,00	
c-HDL	CTR (n=20)	51,40±4,19	45,00-58,00	0,0001* *
	HTA (n=20)	45,40±4,91	34,00-55,00	
c-LDL	CTR (n=20)	80,30±19,82	45,00-117,00	0,0000* *
	HTA (n=20)	117,92 ±17,98	79,00-148,00	

c-VLDL	CTR (n=20)	27,90±3,57	18,00-34,00	0,0507*
	HTA (n=20)	30,64±5,19	20,00-40,00	
Índice de Castelli	CTR (n=20)	3,1±0,4	2,5-4,2	0,0000*
	HTA (n=20)			
Col T/HDL-c	CTR (n=20)	4,3±0,7	3,3-6,2	0,0000*
	HTA (n=20)	1,6±0,4	1,0-2,6	
LDL-c/HDL-c	CTR (n=20)	2,6±0,6	1,6-4,2	0,0000*
	HTA (n=20)			
Glicemia (mg/dL)	CTR (n=20)	83,40±5,10	76,00-93,00	0,4435
	HTA (n=20)	85,00±8,04	69,00-98,00	
Ácido úrico (mg/dL)	CTR (n=20)	3,98±0,74	2,05-5,10	0,0010*
	HTA (n=20)	5,31±1,55	1,98-7,13	

Los valores están presentados como media ± DS. Presión arterial diastólica (PAD). Presión arterial sistólica (PAS). HDL-colesterol (c-HDL); LDL-colesterol (c-LDL); VLDL-colesterol (c-VLDL). (*) Significancia estadística $p \leq 0,05$, HTA vs CTR.

Por otra parte, los pacientes con HTA presentaron valores promedios de tensión arterial sistólica $130,40 \pm 18,59$ mmHg y diastólica $84,40 \pm 11,21$ mmHg; los individuos del grupo CTR presentaron valores de tensión arterial con un promedio de la presión sanguínea sistólica $129,65 \pm 4,15$ mmHg y de la diastólica $84,00 \pm 3,84$ mmHg y al comparar ambos grupos de estudios no se encontró diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

Asimismo, 20% (4/20) del grupo HTA presentó un valor de PAS superior a 140 mmHg y 15% (3/20) con un valor de PAD elevado (>90 mmHg) considerándose un estado de hipertensión arterial en el momento del estudio.

Parámetros de inflamación en pacientes con HTA y en individuos aparentemente sanos.

En la tabla 3, se muestra que al comparar los valores obtenidos de los parámetros de inflamación evaluados (cuenta total de glóbulos blancos, VSG, PCR, IL-6, IL-8 y fibrinógeno) en ambos grupos de estudios se encontró diferencias estadísticamente significativas. Las concentraciones del cuenta total de glóbulos blancos, VSG y fibrinógeno en ambos grupos de estudios se encontraban dentro de los valores de referencia; sin embargo, el promedio obtenido de los parámetros de inflamación mencionados en el grupo HTA fueron superiores al grupo CTR. El promedio de las concentraciones séricas de PCR, IL-6 e IL-8 fue aproximadamente 11, 23 y 3,87 veces superior al encontrado al del grupo CTR, respectivamente.

Concentraciones plasmáticas de generación de trombina en ambos grupos de estudio.

En la tabla 4, se puede observar que el promedio de la concentración plasmática de generación de trombina en el grupo HTA ($128,44 \pm 13,60$ ATU/mL) y en el grupo CTR ($107,70 \pm 22,41$ ATU/mL) fue estadísticamente significativo al comparar ambos grupos de estudio ($p=0,0004$), en donde, 45% (9/20) del grupo HTA presentaron un valor superior al de referencia (115 ± 20 ATU/mL).

Tabla 3. Parámetros de inflamación en pacientes con hipertensión arterial e individuos aparentemente sanos, que acudieron al servicio de medicina interna del HCM, 2017.

Variables	Grupo de estudio	X±DS	Min-Máx	p
Contaje total de Glóbulos Blancos (célula/mm ³)	CTR (n=20)	6,7±1,4	4,1-9,3	0,0003*
	HTA (n=20)	8,2 ±1,2	5,40-9,60	
VSG (mm)	CTR (n=20)	4,70±2,18	1,00-8,00	0,0000*
	HTA (n=20)	9,64±4,21	2,00-16,00	
PCR (mg/dL)	CTR (n=20)	0,25±0,14	0,10-0,60	0,0000*
	HTA (n=20)	2,77±2,08	0,30-7,60	
IL-6 (pg/mL)	CTR (n=20)	0,67±0,31	0,20-1,30	0,0000*
	HTA (n=20)	15,20±8,80	1,27-29,98	
IL-8 (pg/mL)	CTR (n=20)	74,25±22,22	45,00-120,00	0,0000*
	HTA (n=20)	287,04±147,81	123,00-743,00	
Fibrinógeno (mg/dL)	CTR (n=20)	265,45±62,55	203,00-428,00	0,0518
	HTA (n=20)	312,36±88,58	189,00-450,00	

Los valores están presentados como media ± DS. Velocidad de sedimentación globular (VSG). Proteína C reactiva (PCR). Interleucina 6 (IL-6). Interleucina 8 (IL-8). (*) Significancia estadística $p \leq 0,05$, HTA vs CTR.

Tabla 4. Concentraciones plasmáticas de generación de trombina en pacientes con hipertensión arterial e individuos aparentemente sanos, que acudieron al servicio de medicina interna del HCM, 2017.

Variables	Grupo de estudio	X±DS	Min-Máx	p
Generación de trombina (ATU/mL)	CTR (n=20)	107,70 ±22,41	51,00-154,00	0,0004**
	HTA (n=20)	128,44 ±13,60	101,00-149,00	

Los valores están presentados como media ± DS. Hipertensión arterial (HTA). Control (CTR).

(*) Significancia estadística $p \leq 0,05$, HTA vs CTR.

Concentraciones plasmáticas de generación de trombina según años diagnóstico de hipertensión arterial.

Los valores promedios de generación de trombina en pacientes diagnosticados con HTA después de 1 año o más de 15 años oscilan entre 125 UTA/mL a 131,67 UTA/mL. Este parámetro hemostático en individuos con HTA podría tener una mayor detección con un tiempo de diagnóstico entre 1 a 5 años, ya que la misma disminuye 2,5 y 3,3 veces en hipertensos con 6 y 10 años o 11 a 15 años o más de 15 años de evolución de la enfermedad, respectivamente (Tabla 5).

Tabla 5. Concentraciones plasmáticas de generación de trombina según años diagnóstico de hipertensión arterial, en pacientes con hipertensión arterial que acudieron al servicio de medicina interna del HCM, 2017.

Generación de trombina (HTA n=20)	X±DS	FA/FR (%)
Tiempo de diagnóstico (años)		
1-5	127,40 ± 14,18	10/20 (50%)
6-10	125,25±15,15	4/20 (20%)
11-15	131,67±19,86	3/20 (15%)
>15	129,67 ± 14,22	3/20 (15%)

Los valores están presentados como media ± DS, frecuencia absoluta (FA) y frecuencia relativa (FR). Hipertensión arterial (HTA).

Correlación de la generación de trombina con factores de riesgo cardiovascular y parámetros de inflamación en pacientes con HTA.

Al realizar la correlación de generación de trombina con las otras variables clínicas y bioquímicas evaluadas en este estudio solo se encontró asociación con colesterol total (Tabla 6).

Tabla 6. Correlación de la generación de trombina con factores de riesgo cardiometabólicos y parámetros de inflamación en pacientes con HTA.

Variables (n=20)	Generación de Trombina (R)	p
PAS (mm Hg)	-0,2001	0,3375
PAD (mm Hg)	-0,2620	0,2059
ICC	0,0280	0,8944
IMC (Kg/m ²)	-0,1461	0,4859
Colesterol Total (mg/dL)	-0,5125	0,0088**
Triglicéridos (mg/dL)	-0,3547	0,0819
c-HDL	-0,0877	0,6769
c-LDL	-0,3430	0,0933
c-VLDL	-0,3527	0,0838
Glicemia (mg/dL)	0,1876	0,3692
Ácido úrico (mg/dL)	-0,0569	0,7870
Col T/HDL-c	-0,2710	0,1901
LDL-c/HDL-c	-0,2165	0,2986
Contaje total de Glóbulos Blancos	-0,0585	0,7812
VSG (mm)	0,3542	0,0823
PCR (mg/dL)	-0,0783	0,7098
IL-6 (ng/dL)	0,1326	0,5274
IL-8 (ng/dL)	0,0459	0,8274
Fibrinógeno (mg/dL)	0,1648	0,4311

(*) Significancia estadística $p \leq 0,05$.

DISCUSIÓN

En este trabajo se determinó los diferentes factores de riesgo cardiometabólicos parámetros inflamatorios y hemostáticos en pacientes con HTA, cuya muestra mostró un alto índice de antecedentes familiares de eventos cardiovasculares, dejando en evidencia que la predisposición genética tiene influencia sobre esta patología, aunado a ello, la inactividad física y consumo de cigarrillos, considerados factores de riesgo cardiovascular clásicos estaban presentes en dichos pacientes. En tal sentido Can Valle y Sarabaia (2016) concuerdan en señalar que la presencia de factores de riesgo tales como: dislipidemias, malos hábitos alimenticios (dieta alta en grasas y pobre en frutas y verduras, consumo excesivo de sal), un estilo de vida poco saludable (sedentarismo, periodos largos de ayuno), consumo de sustancia tóxica (tabaco y alcohol) contribuyen al inicio de la HTA, aumentando la probabilidad de padecer de algunas enfermedades crónicas degenerativas como son: diabetes, sobre peso, obesidad, eventos cardiovasculares y depresión.

La obesidad constituye otro FRC y un hallazgo común asociado a eventos cardiovasculares; en esta investigación se identificó la presencia de obesidad tipo I y II en individuos hipertensos, siendo la tipo I la más representativa, encontrándose en un 70% síndrome androide y un 5% de síndrome ginecoide en los pacientes con HTA. En tal sentido, ha sido descrito que el sobrepeso y la obesidad son posiblemente los factores de riesgo más relevantes en el desarrollo de la HTA, dado que aumenta en más del 50 % el riesgo de esta última (Díaz y cols., 2015). Asimismo, Aliaga y cols. (2014), determinaron que 73.8% de pacientes con obesidad central presentan mayor disfunción endotelial y ateromatosis, debido al exceso de grasa visceral. Por su parte, Lezama y cols. (2010), establecieron que una circunferencia abdominal mayor de 97 cm en hombres y 87 cm en mujeres determina el incremento del engrosamiento de la íntima arterial como

expresión vascular subclínica y de enfermedad cardiovascular, dando lugar a la aterogénesis mediante el depósito de lípidos en las arterias, promoviendo los procesos inflamatorios y episodios trombóticos. De igual forma, Bencosme y cols. (2015), establecieron que la influencia de los factores de riesgo: HTA, dislipidemia, diabetes y la edad contribuyen al padecimiento de cardiopatía coronaria y que el enlace entre estos factores es la obesidad siendo característicos del síndrome cardiometabólico.

Otros de los factores cardiometabólicos presentes en la muestra analizada con HTA, fue la alteración en el perfil lipídico, encontrando hipercolesterolemia, aumento de LDL-c, disminución de HDL-c e hipertrigliceridemia; además 85% de la muestra presentó mayor riesgo de cardiovascular, evidenciado por elevación del índice de Castelli. Mediante estudios realizados por Barguil y cols en el año 2014 reportaron que en individuos aparentemente sanos existe la presencia de un riesgo de aterogenicidad intermedio correspondiente al 36% de la población evaluada. Estos datos coinciden con el reportado por Aliaga y cols. (2014), quienes obtuvieron resultados similares utilizando una población que presentaba diabetes mellitus, obesidad, y dislipoproteinemia, donde 39/42 de los pacientes de la población analizada presentó incremento de colesterol total y triglicéridos con tendencia al aumento de LDL-c y disminución de HDL-c. Las dislipemias contribuyen a la formación de la placa de ateroma que inicialmente se presenta en forma de estrías grasas. Una vez formada la flaca inestable o estable, esta disminuirá el diámetro de la arteria aumentando la presión de la circulación que atraviesa la misma debido a la obstrucción, de este modo favoreciendo a la HTA y aumentando el riesgo de los ECV(Aliaga y cols.,2014).

Entre los factores cardiometabólicos emergentes, los niveles séricos de ácido úrico se encontraron dentro de los valores referenciales, aunque los pacientes hipertensos mostraron valores más elevados que el grupo control,

sugiriendo una mayor predisposición de padecer un evento cardiovascular en pacientes con HTA. Los estudios obtenidos por Cardoso-Saldaña y cols. (2014), difieren con nuestro resultado, ya que aunque en su investigación determinaron que su población de pacientes con enfermedad arterial coronaria coincidían con nuestro estudio al presentar alteración de perfil lipídico, incremento del IMC, glicemia sérica aumentada, HTA y PCR elevada, también se encontraba un estado de hiperuricemia, contribuyendo así a mayor disfunción endotelial en la población estudiada. Esta discrepancia entre ambos estudios puede deberse a que la hiperuricemia se asocia principalmente con patologías renales, diabetes mellitus o complicaciones avanzadas de la aterosclerosis, cuyas alteraciones fueron excluidas del presente estudio.

Por otra parte, los niveles plasmáticos de glucosa no resultaron alterados ni mostraron variación entre ambos grupos de estudio, lo que puede obedecer a la exclusión del estudio de individuos con hiperglicemia mantenida. Sin embargo, estudios realizados por Aviles- Rosas y cols. (2016), demostraron utilizando una población de pacientes diabéticos, insulinoresistentes y con hiperglicemia que la presencia de resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 u obesidad, están asociados con los mecanismos inflamatorios y la aterosclerosis, sugiriendo que la resistencia a la insulina acentúa el efecto proinflamatorio a nivel celular y molecular, contribuyendo a la génesis de los eventos cardiovasculares.

En la patogenia de la aterogénesis existe la influencia de elementos inflamatorios que cronifican y potencian dicho proceso, entre estos parámetros el conteo de leucocitos y la VSG, en las determinaciones realizadas arrojaron valores significativos en los pacientes con HTA, correspondiendo de manera directa con el daño originado a nivel vascular, esto se debe a que existe repercusión sistémica de la reacción inflamatoria, y que clínicamente se puede medir por medio de los conocidos reactantes de

fase aguda, como leucocitosis con desviación izquierda, aumento de la VSG, elevación de la (PCR), fibrinógeno, haptoglobina, procalcitonina, ferritina o fiebre (esta última como sobreproducción del pirógeno endógeno IL-1), entre otros. (Barbaroja y cols., 2017). La elevación de estos parámetros es estimulada por la quimiotaxis inducida por las proteínas de fase aguda y de interleucinas que son mediadas por el daño endotelial y la formación de la placa de ateroma. De igual forma en nuestro estudio también en población de pacientes con HTA se obtuvieron valores de PCR, IL-6 e IL-8 cuyo promedio de concentración obtenido fue 11, 23 y 3,87 veces respectivamente, superior al encontrado en el grupo control, confirmando su participación en el daño endotelial y las ECV. Del mismo modo, Chae y cols., (2014) coinciden que niveles elevados de PCR están relacionados con la disfunción endotelial, ya que aumentan la migración celular, reducen la producción de ON, estimulan la agregación plaquetaria y favorecen la expresión del receptor tipo 1 de angiotensina, ejerciendo un efecto directo sobre la presión arterial y generando a su vez un estado pro-aterosclerótico.

De manera similar ocurre tanto con IL-6 como IL-8 que promueven el incremento de factores procoagulantes y moléculas de adhesión, con disminución de proteínas reguladoras anticoagulantes con el consecuente aumento de la generación de trombina y activación plaquetaria, lo que finalmente conduce a un desequilibrio de los mecanismos de la hemostasia y por ende, mayor riesgo de trombosis (Bryce y cols., 2017). Estas citocinas principalmente la promueve diversos efectos que actúan en diferentes etapas de la línea de tiempo de la aterosclerosis, lo que afecta su desarrollo, progresión y complicaciones (Hartman y Frishman, 2014).

Otro marcador inflamatorio sistémico es el Fg cuyos valores plasmáticos en nuestra investigación se encontraron dentro de los valores de referencia, aunque los pacientes hipertensos presentaron valores más elevados que el grupo control. Nuestro estudio concuerdan con la investigación realizada

por (león y cols., 2016) los cuales describe este parámetro en una población de pacientes con HTA, obteniendo sus valores dentro de los intervalos de referencia, pero mencionan que la quinta parte de los sujetos incluidos en la presente estudio presentaron valores elevados de fibrinógeno, pero sugieren que el comportamiento de este parámetro de inflamación fue esencialmente independiente de los predictores empleados para describir la progresión de la lesión aterosclerótica.

Continuando con esta misma línea de ideas, se ha demostrado que la generación de trombina interviene en tanto en procesos tromboticos como inflamatorios. En la actualidad no se han realizado estudios donde se correlacione la generación de trombina (GT) con los factores cardiometabólicos y parámetros inflamatorios con la HTA. En nuestra investigación se utilizó el método de tiempo de coagulación por ecarina (ECT, ecarin clotting time) in vitro, obteniendo resultados significativamente elevados en los pacientes con HTA. En otros estudios, la generación de trombina solo ha sido relacionada con anticoagulantes como el rivaroxaban, en pacientes con fibrilación auricular no valvular de reciente diagnóstico, utilizando un método de producto de división fluorescente del sustrato Z-Gly-Gly-Arg AMC (Aizman y cols., 2016). También se ha determinado midiendo el área bajo la curva (ETP) a partir del nivel final de la cantidad de producto fluorogénico que se produce por la trombina libre en pacientes con insuficiencia renal crónica (Hernández y cols., 2015). La metodología utilizada va a influir sobre los resultados para cada determinación, lo que sugiere tenerse en cuenta a la hora de evaluar y correlacionar los mismos. El método utilizado para la GT en esta investigación tiene como ventaja sobre los demás: los bajos costos, fácil ejecución y la utilización de equipos automatizados que trabajan mediante la detección mecánica del coagulo, permitiéndose disminuir el riesgo de presentar falsos positivos.

Finalizando esta correlación, el parámetro más resaltante que tienen en común los pacientes con HTA son los factores cardiometabólicos que conforman el perfil lipídico principalmente el colesterol total, esto se debe a que cuando comienza a incrementarse van condicionando al paciente a sufrir daños endoteliales, que se describen en esta investigación y que posterior al diagnóstico de HTA se asocia al desarrollo de los mecanismos fisiopatológicos de la aterosclerosis por la formación de la placa de ateroma, elevación de interleucinas, proteínas de fase aguda, junto a las particularidades de cada paciente, entre otros marcadores que tienen preponderancia en el proceso trombótico-inflamatorio que son participes de los eventos cardiovasculares. Estudios recientes muestran que la aterosclerosis no solo es provocada por la acumulación del colesterol en la capa interna de las arterias resultando en la obstrucción de la corriente circulatoria, sino que simultáneamente se desarrollaba un proceso inflamatorio causante de una disfunción endotelial compleja acompañada de alteración en la coagulación con la formación de trombos que termina en la fatal rotura de la placa ateromatosa (Arrebola y cols., 2012)

CONCLUSIONES

1. Los individuos hipertensos presentaron dislipidemia, obesidad tipo I y II, niveles normales ICC, IM, ácido úrico y glicemia.
2. Entre los parámetros inflamatorios los pacientes con HTA presentan niveles elevados de VSG, PCR, IL-6 y IL-8.
3. La generación de trombina no tuvo variación con el tiempo de diagnóstico con la enfermedad.
4. En los pacientes con HTA en este estudio presentaron dislipidemias, elevación de los parámetros inflamatorios y una generación de trombina significativa que favorece al desarrollo de enfermedades aterotrombóticas.
5. Existió una correlación positiva entre los niveles elevados de generación de trombina y la concentración sérica de colesterol total en los pacientes con HTA

RECOMENDACIONES

1. Incluir los pacientes con antecedentes directos de patologías cardiovasculares para así evaluar los diferentes estadios de la enfermedad.
2. Ampliar el N muestral, para obtener resultados con mayor significancia estadística.
3. Realizar prueba de Eco-Dopper, para observar el estado de los vasos sanguíneos y la formación de la placa de ateroma.
4. Realizar la medición de óxido nítrico, para determinar la presencia de disfunción endotelial en pacientes con HTA.
5. Determinar moléculas de adhesión VCAM e ICAM, para analizar el estado endotelial.
6. Analizar otros parámetros considerados como factores emergentes de riesgo cardiometabólico como la homocisteína y calcio iónico, en pacientes con HTA.
7. Determinar agregación plaquetaria para observar el funcionamiento de las plaquetas.
8. Realizar estudios en pacientes hipertensos con la presencia de infecciones de algunos microorganismos, como citomegalovirus, virus herpes, *Helicobacter pylori* y *Chlamydia pneumoniae*, ya que algunas investigaciones sugieren que podrían contribuir al desarrollo de la enfermedad arterial aterosclerótica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Abregu A, Carrizo T, Diaz E, Fonio M (2015) *Biomarcadores de inflamación subclínica en pacientes infanto-juveniles con diabetes tipo 1*. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Vol. 49 No 2 junio de 2015: 44-49 ISSN 0325-5247
- Acevedo Y, Bofelli C, Castillo A, Lizardo M, López M, Navarro M, Rodríguez G Ruiz M, Vicci H, Camacho M. *Factores de riesgo convencionales, no convencionales y lúpicos para aterosclerosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico* Comunidad y Salud, vol. 12, núm. 1, enero-junio, 2014, pp. 11-19 Universidad de Carabobo Maracay, Venezuela revista comunidad y salud.
- Alcaraz A, D Augustovski, Bardach A, López A, Brito V, Ciapponi A Comandé F, García-Martí S, Pichón-Riviere A, y Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (2014) *Proteína C ultrasensible como factor independiente de riesgo en población con y sin antecedentes cardiovasculares*. ELSEVIER.
- Al Read D, Bas de I, Coenraad H (2012) *Thrombin generation: What have we learned?* Synapse BV, CARIM School for Cardiovascular Diseases, Maastricht University, The Netherlands ELSEVIER. Blood Reviews 26 (2012) 197–203.
- Alegría E, Bryce A, San Martin M (2017) *Obesidad y riesgo de enfermedad cardiovascular*. Anales de la Facultad de Medicina, vol. 78, núm. 2, 2017, pp. 97-101 Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.
- Aliaga A, Custodio F, Fausto G, Pando R, Ronceros G (2014) *Formación de la placa ateromatosas en pacientes en riesgo cardiovascular*. DIAGNOSTICO vol. 53 (2) Abril - Junio 2014) Placas ateromatosas.
- Amezcu-Guerra, Rashidi Springall del Villar, Rafael Bojalil Parra (2007) *Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda*, Archivos de Cardiología de México Vol. 77 Número 1/Enero-marzo 2007:58-66.
- Androulakis E, Briasoulis A, Charakida M, Dimitris T Hatzis G, Kozanitou M, Milliou A, Papageorgiou N, Pallantza, papaioanniu S, Paroutoglou, Slassos G, Zacharia E (2017) *Atherosclerosis*

coronaria en pacientes hipertensos: el papel de la variabilidad genética del fibrinógeno. Rev Esp Cardiol. 2017;70(1):34–41

Añez R, Bermúdez V, Guerrero N, Morillo J, Rojas M, Rojas J, Rosales Y (2016) *Comportamiento epidemiológico de la hipertensión arterial en individuos adultos del municipio San Cristóbal del estado Táchira – Venezuela* Revista Latinoamericana de Hipertensión, vol. 11, núm. 1, pp. 1-11, Sociedad Latinoamericana de Hipertensión. Caracas, Organismo Internacion.

Aviles-Rosas G, Davila-Sosa D, Elizalbe-Barrera C, Huerta-ramirez S, Rubio- Guerra A *Relación entre la alteración de glucosa e ayuno y concentración del fibrinógeno.* MedIntMx. 2016 septiembre;32(5):515-526.

Aizman A, Corbalán R, Garayar B, Llevanera, S Neira V, Panes O Pereira J, Villarroel L (2016) *Evaluación de la anticoagulación con rivaroxaban, en pacientes con fibrilación auricular no valvular de reciente diagnóstico.* Rev Med Chile 2016; 144: 1103-1111

Araujo L, Guerra M, López U, Mejias M, Torres D, Villasmil E, Villasmil N (2009) *Concentraciones de ácido úrico e hiperuricemia en pacientes con hipertensión arterial sistémica* MedULA 18: 65-70.

Barbarroja J, Gómez, Monserrat J, Prieto A (2017) *Tráfico leucocitario y trastorno inflamatorio.* Medicine.2017;12(24):1408-17

Barros M, Dos Santos L, Macron S, Trindade C (2014) *Hipertensión arterial y otros factores de riesgo asociado a las enfermedades cardiovasculares en adultos.* Rev. Latino-Am. Enfermagem jul.-ago. 2014;22(4):547-53

Barquil Z, García A, Moreno A, Romero S (2014) *Índices aterogénicos y perfil cardiometabólico en adultos aparentemente sanos.* Ciencia & Salud. 2014; 3(10):39-44

Bermúdez L, Cruz Z, Martínez J (2015) *hipertensión arterial y auriculoterapia.* Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta Vol. 40, número 6 ISSN 1029-3027 | RNPS 1824.

Cabrera L, Consuegra L, Diaz O, Elousa R, Fernandez D, Fito M, Gumbre M, Lapetra J, Marrugat J, Piñafiel J, Vila J, Redondo F, Segura A, Vega T (2014) *Perfil metabolico-inflamatorio en la transición obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus en*

población mediterránea. Estudio DARIOS Inflammatorio. G model. RECESP- 1100; No of Pages 8. Rev Esp Cardiol. 2014

Castillo-Durán C, Sepúlveda C, Espinoza A, Jesús Rebollo A, Le Roy C (2015) *Hiperuricemia y componentes del síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos*. Revista Chilena de pediatría.

Cardoso-Saldaña G, González-Salazar M, López Uribe A, Medina-Urrutia A, Mendoza-Pérez E, Ocampo Arcos W, Posadas-Romero C, Posadas-Sánchez R, Galarza E (2014) *Asociación del ácido úrico con factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en adultos mexicanos*. Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chavez» (INCICH), Mexico, D.F. Metabolismo & Nutrición.

Carvajal Carvajal Carlos (2017) *EL ENDOTELIO: ESTRUCTURA, FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL*. Medicina Legal de Costa Rica - Edición Virtual Vol. 34 (2), Setiembre 2017. ISSN 1409-0015.

Cayuleo M, Rojas A, Soto M (2014) *Determinación del estado fibrinolítico en pacientes con peritoneodiálisis: relación con activación de la coagulación e inflamación*. Universidad andrés bello, facultad de medicina, escuela de tecnología médica

Chae S, Hoon Lee J. Yang D y colaboradores (2014) *Papel de los Niveles de la Proteína C-Reactiva en la Incidencia de Hipertensión Arterial*. Clinical and Experimental Hypertension 36(5): 302-308, Ago 2014.

Chen J, Chen J, Gu Y, Yang K, Liu N, Zhao J (2017) *Role of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia in Pathogenesis of Atherosclerosis*. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2017: pp

Duran M, Figueroa, Alfaro A, González-Rivas J, Marulanda M, Nieto-Martínez R, Silva Rivera, Ugel E, Uztariz de Laurentiis A, Vera M, Vilera A; Valencia Portillo J; (2017) *Cafe e Hipertension Arterial en la Poblacion de los Andes de Venezuela. Resultados preliminares del Estudio EVESCAM*. Aspectos epidemiológicos de la medicina interna en Venezuela. *Med Interna (Caracas) 2017; 33 (2): 104 – 109.*

Ebien- Zajjur A, Navarro M, Vicci H (2015) *La trombina más allá de la coagulación*. Academia biomédica digital, Facultad de medicina.

Universidad Central de Venezuela. Julio-septiembre #63 ISSN 1317-987x.

Escalante B, Huerta S, Rubio A, Vargas H, Suarez J (2015) *Correlación entre el índice adiponectina/resistina y albuminuria en pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos*. Volumen 15 N° 2 - Julio-Diciembre, revista Archivos de medicina.

García N, Leon J (2016) *Sobre el comportamiento de biomarcadores de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial no complicada*. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana. Revista RCAN.

Hernández Muñiz Y, Guibert Toledano Z, Reyes Llerena G (2015) *Correlación de las cifras de proteína C reactiva y aterosclerosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico*. Revista cubana de reumatología.

López M, Martínez G, Navarro M, Ruiz S. Pérez L (2011) *Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico*. Odous Científica vol. 12 no. 1, enero - junio 2011 issn: 1315 2823 Indice Revencyt: rv0003 Latindex: 18219 periodica imbiomed.

Moncloa A, San Martín M, Tamayo A, Tamayo A (2015) *Fisiología de la hipertensión arterial*. DIAGNOSTICO vol. 54 (4) Octubre-Diciembre 2015-.cardiogolf

Nouel A, Rojano J, Storino M (2016) *Respuesta inflamatoria y aterosclerosis: nuevas rutas fisiopatológicas hacia un papel terapéutico*. Rev Mex Cardiol 2016; 27 (s3): s130-s137

Ortúzar C, López C (2016) *Actividad procoagulante del factor tisular plaquetario en pacientes con diabetes mellitus tipo II asociados a eventos cardiovasculares*. Universidad ANDRES BELLO, Santiago de Chile.

Oyazabal Aja, (2015) *Bioquímica y biología molecular. Control de procesos aterogénicos*. Facultad de ciencia y tecnología Leioa. Universidad del país Vasco ZTF- FTC

Peñaloza E, Pérez K, Pesantez R (2015) *Prevalencia de hipertensión arterial y su asociación con los principales factores de riesgo cardiovascular en la población mayor de 40 años en la parroquia*

Octavio cordero palacios del cantón cuenca en el periodo junio-diciembre 2014. Universidad de cuenca.

Prieto J, Barbarroja E, Gómez Sanza M (2017) *Tráfico leucocitario y trastorno inflamatorio* Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España. *Medicine*. 2017;12 (24):1408-17

Quismondo A (2016) *Proteína C reactiva, índice de conicidad y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.* Universidad de Madrid. Departamento de nutrición y bromatología I

Ratnoff, O., Calvin, M. (1951) *A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma.* J. Lab. Clin. Med. 1951;37:516-20 (14)

Raybio® human il-6 elisa kit protocol (2016) lastrevised april 15, Revista RayBioyech.

Raybio® human il-8 elisa kit protocol (2016) lastrevised april 15, Revista RayBioyech.

Rocca Roberto (2016) *Fibrinógeno sérico elevado como factor de riesgo para mortalidad intrahospitalaria en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica en el hospital belén de Trujillo.* Peru.

Rodríguez L, Díaz Sánchez M, Ruiz Álvarez V, Hernández H, Herrera V, Montero V (2014) *Factores de riesgo cardiovascular y su relación con la hipertensión arterial en adolescentes* Revista Cubana de Medicina. 2014;53 (1):25-36.

Sociedad Venezolana de Cardiología Presenta esta versión electrónica de la Revista Avances Cardiológicos Volumen 34, número 2, (2014)

Valenzuela Alex (2016) *Ácido úrico ¿un nuevo facto contribuyente al desarrollo de obesidad?* Rev Chil Nutr Vol. 43, No3, 2016.

ANEXOS



Anexo A. Consentimiento informado



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANALISIS
ASIGNATURA DE PROYECTO DE INVESTIGACION**

ANEXO A

CONSENTIMIENTO INFORMADO

De la investigación titulada;

**FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS, PARÁMETROS
INFLAMATORIOS Y GENERACIÓN DE TROMBINA EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad que se caracteriza por un incremento brusco de la presión sanguínea en las arterias, tiene importancia clínica debido a que esta elevación crónica lesiona órganos diana como el corazón, los vasos sanguíneos y riñones. Se consideran como principales factores de riesgo cardiovascular: el hipercolesterolemia, hipertensión arterial (HTA) y el hábito de fumar, hiperuricemia, diabetes, sedentarismo, sexo, edad, raza, estrés, alcoholismo, obesidad y antecedentes familiares. En la última década se han desarrollado múltiples líneas de investigación en busca de estos factores nuevos o “emergentes”, tales como Hiperuricemia, Hiperglicemia, parámetros inflamatorios, proliferación de celular y trombosis, los cuales están relacionados directamente con la aterosclerosis. HTA constituye una epidemia mundial solo un tercio de los hipertensos son tratados y solo 12% de los tratados están controlados, es decir que presentan cifras de PA menores de 140/90 mmHg. En Venezuela según el anuario de mortalidad es la primera causa de morbimortalidad, en el año 2012 con un total de 30.548 muertes por esta

razón. Por tal motivo se pretende evaluar: factores de riesgo cardiometabólicos (presión arterial, índice de cintura/cadera (ICC) e índice de masa corporal (IMC), colesterol, triglicéridos, HDLc, LDLc, VLDLc, glicemia, ácido úrico), parámetros de inflamación (Contaje total de glóbulos blancos, velocidad de sedimentación globular, Proteínas C Reactiva, Fibrinogeno, Interleucina 6, Interleucina 8) y determinar las concentraciones plasmáticas de generación de trombina en pacientes con HTA y en grupo control, que asisten al servicio de medicina interna del HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY MUNICIPIO GIRARDOT 2016. Con la finalidad de usarlos como indicadores o predictores de complicación trombótica que puedan presentar dichos pacientes que padezcan de esta enfermedad, debido a que los mismos cursan con procesos inflamatorios que los hace más vulnerables a sufrir de eventos cardiovasculares que comprometan más su condición y su estilo de vida.

Yo _____, portador de la Cedula de Identidad n° _____, Domiciliado en _____, mayor de edad y en uso pleno de mis facultades mentales y sin ninguna coacción o violación alguna, declaro mediante la presente:

1. Haber sido informado de manera clara, objetiva y sencilla, sobre todos los aspectos relacionados con el presente proyecto de investigación, por parte de las autoras de este, tutorado por los Prof. **María del Pilar Navarro** y Prof Hember Vicci, tutores científicos del proyecto.
2. Tener conocimientos claro que el objetivo principal del estudio es:

Evaluar factores de riesgo cardiometabólicos, parámetros inflamatorios y generación de trombina en pacientes con hipertensión arterial, que acuden al servicio de medicina interna, en el hospital

central de Maracay, Septiembre-Diciembre, 2016

3. Conocer el propósito experimental expuesto por los investigadores, en el cual se establece que mi participación en el estudio consiste en permitir que me realicen una toma de muestra de sangre 10 cc para la determinación de parámetros bioquímicos y proteínas de fase aguda.
4. Que la información suministrada al equipo de investigación será utilizada para lograr el objetivo planteado, pero que me será garantizada confidencialidad relacionada tanto con mi identidad como con cualquier información relativa a mi persona.
5. Que los resultados del proyecto solo serán utilizados para fines académicos y de su investigación.
6. Conocer que mi participación en el estudio no representa riesgo ni inconveniente alguno para mi salud.
7. Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido, ni pretendo recibir beneficio de tipo económico, producto de los posibles hallazgos en el referido proyecto de investigación.
8. Que los resultados obtenidos en esta investigación de los parámetros bioquímicos y proteínas de fase aguda serán entregado en un reporte por escrito.

DECLARACION DEL VOLUNTARIO

Luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas con respecto a este formato de consentimiento, y por cuanto la participación en este estudio es completamente voluntaria, acuerdo:

1. Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a su vez autorizar al equipo de investigación de la Universidad de Carabobo, sede Aragua, realizar el referido estudio.
2. Reservarme el derecho de revocar esta autorización, sin que ello traiga algún tipo de consecuencia para mi persona.

Voluntario(A)

Investigador

Firma: _____

Firma: _____

C.I.: _____

C.I.: _____

Lugar: _____

Lugar: _____

Fecha: __/_____/201__

Fecha: __/_____/201__

Anexo B Encuesta



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE BIOANALISIS**



ENCUESTA

DE LA INVESTIGACIÓN TITULADA;

**FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS, PARÁMETROS
INFLAMATORIOS Y GENERACIÓN DE TROMBINA EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

SE LES PRESENTA ESTA ENCUESTA A LOS PACIENTES QUE ACUDEN AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY-EDO. ARAGUA CON EL FIN DE REALIZAR NUESTRO TRABAJO DE INVESTIGACIÓN, QUE TIENE COMO OBJETIVO PRINCIPAL, **EVALUAR FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS, PARÁMETROS INFLAMATORIOS Y GENERACIÓN DE TROMBINA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL, QUE ACUDEN AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, EN EL HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY** POR LO QUE SE AGRADECE RESPONDER CADA UNA DE ESTAS PREGUNTAS CON LA MAYOR SINCERIDAD PARA ASÍ LLEVAR A CABO ESTE ESTUDIO.

Nombre y apellido _____

Edad _____ Sexo _____ Fecha diagnostico HTA _____

¿Ha sufrido alguna de las siguientes enfermedades?

Infarto agudo al miocardio _____ fecha _____

Ictus hemorrágico _____ fecha _____ ictus
isquémico _____ fecha _____

Insuficiencia cardiaca aguda _____ fecha _____

Arritmias cardiacas _____ fecha _____

Insuficiencia renal aguda _____ fecha _____

Insuficiencia renal crónica _____ fecha _____

Trombosis venosa profunda _____ fecha _____

Trombo embolismo pulmonar _____ fecha _____

Claudicación intermitente _____ fecha _____

Úlceras de origen vascular _____ fecha _____

Abuelos hipertensos: abuelo _____ abuela _____ ambos _____ ninguno _____

Padres hipertensos: padre _____ madre _____ ambos _____ ninguno _____

Abuelos infarto agudo al miocardio:
abuelo _____ abuela _____ ambos _____ ninguno _____

Padres infarto agudo al miocardio:
padre _____ madre _____ ambos _____ ninguno _____

Abuelos accidente cerebrovascular:
abuelo _____ abuela _____ ambos _____ ninguno _____

Abuelos otras enfermedades cardiovasculares:
enfermedad _____ abuelo _____ abuela _____

enfermedad _____ abuelo _____ abuela _____

enfermedad _____ abuelo _____ abuela _____

Padres otras enfermedades cardiovasculares:
enfermedad _____ padre _____ madre _____

enfermedad _____ padre _____ madre _____

enfermedad _____ padre _____ madre _____

Consumo de cigarrillos _____ cigarrillos diarios _____ días por semana de consumo _____ Años de consumo _____

Consumo de una dieta rica en grasa sólida _____ (grasa de la carne, pollo y cerdo, margarina, quesos, cremas, helados, salchicha) Líquida _____ (el aceite de oliva, de maíz, de soja, de girasol, de coco y de palma) no _____

Ha presentado infección en los últimos 6 meses de:

Aparato respiratorio _____ aparato gastrointestinal _____ aparato genitourinario _____ sistémicas (dengue, chicungunya, zika, etc) _____ otro _____ ninguno _____

Presenta actualmente alguna enfermedad hepática? _____ cual _____

Presenta actualmente alguna enfermedad renal? _____ cual _____

Consumo de alguno de los siguientes antihipertensivos? diuréticos _____ ieca _____ ara2 _____ β -bloq. _____

Calcio antagonista _____ otros _____

Recibe tratamiento anticoagulante _____ cual _____ fecha inicio _____

Recibe tratamiento antiagregante _____ cual _____ fecha inicio _____

Abuelos diabéticos: abuela _____ abuelo _____ ambos _____ ninguno _____

Padres diabéticos: padre _____ madre _____ ambos _____ ninguno _____

Ha sido usted diagnosticado de diabetes mellitus? _____ tipo _____ fecha _____ controlada _____

Presentó alteración de triglicéridos en los últimos 2 años? _____ cifra _____ desconoce _____

Presentó alteración de colesterol en los últimos 2 años? _____ cifra _____ desconoce _____

Padres hipertrigliceridemicos:
padre____madre____ambos____ninguno____

Padres hipercolesterolemicos: padre____madre____
ambos____ninguno____

Presentó alteración de ácido úrico en los últimos 2 años?____cifra____desconoce____

Realiza actividad física____intensidad: alta____moderada____baja____

Días de actividad física por semana____

De ser femenina: se encuentra en la etapa de la menopausia____fecha inicio____

De ser masculino: presenta usted disfunción eréctil____fecha inicio____

Algún familiar masculino fallecido antes de los 50 años____

causa____parentesco____edad exacta____

Algún familiar femenino fallecido antes de los 60 años____

causa____parentesco____edad exacta____

Frecuencia cardiaca____talla____pas braquial____pad braquial____

pas tibial____pad tibial____indice tobillo/brazo____peso____imc____

Presión de pulso____circunferencia abdominal____diámetro cadera____

Índice cintura/cadera____

hemoglobina____hematocrito____CHCM____leucocitos____

%neutrofilos____%linfocitos____%monocitos____%basofilos____

plaquetas____colesterol total____c-hdl____c-

ldl____c-vldl____trigliceridos____ldl-pequeñas y

densas____vsg____hs-pcr____il6____

il8____glicemia____fibrinógeno____ácido